

Regiospecific synthesis of new carbamic polyester(s)

Patent Number: FR2735130

Publication date: 1996-12-13

Inventor(s): POSTEL DENIS GHISLAIN;; VILLA PIERRE JOSEPH;; RONCO GINO LINO;; CEN CHRISTOPHE FRANCOIS ROBERT

Applicant(s): UNIV PICARDIE (FR)

Requested Patent: ☐ FR2735130

Application Number: FR19950006696 19950607

Priority Number(s): FR19950006696 19950607

IPC Classification: C07H15/04; C07H15/14; C07D295/194; C07C333/20; A61K31/70; A61K31/325; A01N47/10

EC Classification: C07H13/12C, A01N47/12, A01N47/14, A01N47/18, C07C333/20, C07D295/20C

Equivalents:

Abstract

Opt. sulphur-contg. carbamic polyesters of formula (Sub)-Zi-C(=Z'i)-N((R1)i)((R2)i)m (I) are new. m = the number of grafted carbamic gps; i = an index varying from 1-m; Z, Z' = O or S; R1, R2 = H; or opt. unsatd., opt. branched, opt. cyclic, opt. C-contg. gps., heteroatoms; or NR1R2 = opt. satd. N-heterocycle which may contain further heteroatoms; the precursor of Sub = opt. cyclic polyhydroxy cpd., opt. partially protected by ketalisation, or allowing regioselective activation of one or more non-anomeric OH gps. using activating groups Y; Y = e.g. halides such as Cl, I or Br, sulphonates such as mesylate, tosylate, brosylate, nosylate, triflate or imidazole-sulphonate, anhydro, epi-sulphide, sulphite, or sulphate. Polyfunctional derivatives carrying a (thio)carbamic group on the anomeric site of Sub are specifically excluded. Also claimed is prepn. of (I), comprising: (a) esterifying a mono- or poly-hydroxylated cpd. Sub-OH using a carbamoyl chloride R1R2NCOCl or an isocyanate R1NCO to give corresp. monocarbamates, or the sulphur-contg. equivalents R1R2NCSCl or R1NCS, to form the corresp. mono-thiocarbamates. This stage may also be effected by reacting a hydroxyl compound that has been activated by one or more groups Y, with a dithiocarbamic acid salt, or a thiocarbamic acid salt, to give respectively, the monodithio-carbamates or monothio-carbamates; (b) partially or completely deprotecting OH groups; (c) regio-selectively esterifying free hydroxyl groups using R1R2NCOCl, R1NCO, R1R2NCSCl or R1NCS to give the (thio)carbamates, or, after activation, a dithiocarbamic acid salt or a thiocarbamic acid salt; and (d) opt. removing any remaining protecting groups.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

1. M.

2. M.

3. M.

4. M.

5. M.

6. M.

7. M.

8. M.

9. M.

10. M.

11. M.

12. M.

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 735 130

21 N° d'enregistrement national : 95 06696

51 Int Cl^e : C 07 H 15/04, 15/14, C 07 D 295/194, C 07 C 333/20,
A 61 K 31/70, 31/325, A 01 N 47/10

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 07.06.95.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 13.12.96 Bulletin 96/50.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : UNIVERSITE DE PICARDIE JULES
VERNE ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACT SCIENT ET
CULT — FR.

72 Inventeur(s) : CEN CHRISTOPHE FRANCOIS
ROBERT, POSTEL DENIS GHISLAIN, RONCO GINO
LINO et VILLA PIERRE JOSEPH.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : VILLA PIERRE.

54 PROCÉDE DE SYNTHÈSE RÉGIOSPECIFIQUE DE NOUVEAUX POLYESTERS CARBAMIQUES, SOUFRES OU
NON, PAR SUBSTITUTION DE SITES HYDROXYLES DE SACCHARIDES OU D'ITOLS. PRODUITS OBTENUS
PAR CE PROCÉDE ET LEURS APPLICATIONS.

57 Procédé de préparation régiospécifique de nouveaux
polyesters carbamiques, soufrés ou non, à partir de molé-
cules mono- ou polyhydroxylées et produits obtenus par ce
procédé ainsi que leurs applications. La présente invention
est caractérisée en ce que le procédé comprend :

- une première étape d'estérification (étape a) d'un dé-
rivé mono- ou polyhydroxylé par un chlorure de carba-
moyle ou un isocyanate pour conduire aux monocarbama-
tes correspondants, ou encore par un chlorure de
thiocarbamoyle ou un isothiocyanate pour conduire aux
monothionocarbamates correspondants ou encore, après
activation du groupement OH, par un sel d'acide dithiocar-
bamique ou par un sel d'acide thiolocarbamique pour
conduire respectivement aux monodithiocarbamates ou
monothiolocarbamates. Des polyesters dithiocarbamiques
(ou thiolocarbamiques) symétriques peuvent également
être obtenus par condensation de plusieurs équivalents de
sel d'acide sur un composé polyactif;

- une seconde étape (étape b) de déprotection partielle
ou totale, des groupements OH protégés, des esters car-
bamiques obtenus selon l'étape a;

- une troisième étape (étape c) d'estérification régiosé-
lective d'un groupement OH libre du composé obtenu selon
l'étape b, par un chlorure de carbamoyle ou un isocyanate
pour conduire aux carbamates correspondants, ou encore

par un chlorure de thiocarbamoyle ou un isothiocyanate
pour conduire aux thionocarbamates correspondants ou
encore, après activation du groupement OH, par un sel
d'acide dithiocarbamique ou par un sel d'acide thiolocarba-
mique pour conduire respectivement aux dithiocarbamates
ou thiolocarbamates.

Les composés issus de la troisième étape (étape c) peu-
vent être soumis à une quatrième étape (étape d) de dé-
protection des groupements OH protégés restants.

Les nouveaux polyesters obtenus, de par leurs proprié-
tés biologiques, trouvent une application particulièrement
intéressante comme pesticide et plus particulièrement
comme fongicide, insecticide, acaricide, nématocide dans
le domaine phytosanitaire ou encore dans le domaine mé-
dical.

FR 2 735 130 - A1



Procédé de synthèse régiospécifique de nouveaux esters carbamiques, soufrés ou non, par substitution de sites hydroxylés sur des molécules mono- ou polyhydroxylées. Produits obtenus par ce procédé et leurs applications.

La présente invention a trait à un procédé de préparation régiospécifique de nouveaux esters carbamiques, soufrés ou non, à partir de molécules mono- ou polyhydroxylées. Elle concerne également les produits obtenus par ce procédé ainsi que leurs applications, notamment dans les domaines de la biologie, de la médecine humaine ou encore à titre de produits à usages phytosanitaire.

On sait que les sels d'acide carbamique, soufrés ou non, ou encore les esters carbamiques, soufrés ou non, sont des molécules biologiquement actives et qu'elles sont utilisées comme pesticides en particulier comme fongicide et insecticide; leurs propriétés biologiques et les domaines d'utilisation sont nombreux et variés car divers paramètres structuraux interviennent comme la présence ou non d'un ou de deux atomes de soufre, la nature des groupements portés par l'azote, ou encore le degré d'hydrogénation de l'atome d'azote.

Il est connu que la synthèse d'esters thionocarbamiques $\text{O}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{N}<$ peut être réalisée par condensation basocatalysée des chlorures de thiocarbamoyle correspondants sur le site hydroxylé libre d'un monosaccharide protégé (D. HORTON, H. S. PRIHAR, Carbohydr. Res., 4, 115-125, 1967). Il est connu également que la greffe d'un groupement imidazol-1-ylthionocarbamique sur un dérivé polyhydroxylé peut être réalisée par condensation du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (ITC) sur le groupement hydroxyle libre (J. R. RASMUSSEN, C. J. SLINGER, R. J. KORDISH, D. D. NEWMANS-EVANS, J. Org. Chem., 46, 4843-4846, 1981). Il est connu

aussi que les esters carbamiques monosubstitués $\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}<$ et thionocarbamiques monosubstitués $\text{O}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}<$ peuvent être obtenus par addition d'un isocyanate (RNCO) ou isothiocyanate (RNCS) sur les dérivés polyhydroxylés, protégés ou non (W. M. HEARON, G. D. HIATT, C. R. FORDYCE, J. Am. Chem. Soc., 66, 995-997, 1944 ; D. PLUSQUELLEC, F. ROULLEAU, E. BROWN, Tetrahedron Letters, 25 (18), 1901-1904, 1984).

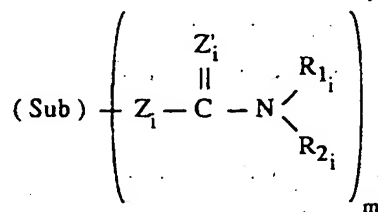
Il est également connu que la synthèse d'esters dithiocarbamiques ne peut être réalisée par action directe de l'acide dithiocarbamique ou de son sel sur le ou les groupements OH d'alcools ou de polyols, mais nécessite l'activation préalable de l'un des sites hydroxylés en groupements partants de type halogénure ou sulfonate (Brevet Fr 92 09 710).

Il est aussi connu que des dérivés polyesterifiés peuvent être obtenus à partir de substrats polyhydroxylés. Ainsi, lorsque le composé présente plusieurs groupements OH libres, la totalité de ces groupements est estérifiée par action d'isocyanate d'alkyle ou d'aryle en excès, pour conduire au percarbamate N-substitué correspondant (H. TESSMER, Ber., 18, 968-972, 1885, M. L. WOLFROM, D. E. PLETCHER, J. Am. Chem. Soc., 62, 1151-1153, 1940, W. M. HEARON, G. D. HIATT, C. R. FORDYCE, J. Am. Chem. Soc., 65, 829-833, 1943, I. A. WOLFF, C. E. RIST, J. Am. Chem. Soc., 3961, 1948, A. J. EAGLE, T. M. HERRINGTON, N. S. ISSACS, J. Chem. Research (S), 390-393, 1993, M. VINCENDON, Makromol. Chem., 194, 321-328, 1993).

10 Dans la littérature les polydithiocarbamates sont des dérivés saccharidiques substitués sur le site anomérique et/ou sur le(s) site(s) primaire(s) à l'exclusion du site secondaire.

Ainsi l'ensemble des polydithiocarbamates recensés sont des bis-dithiocarbamates substitués en C-1' et C-6' d'hexoses par deux groupements
15 dithiocarbamiques identiques ou encore des bis-dithiocarbamates substitués en C-6 et C-6' de disaccharides; dont le OH anomérique a été protégé par méthylation, par deux groupements dithiocarbamates identiques. Les deux groupements dithiocarbamates sont introduits soit en une étape par condensation du sel sodique de l'acide dithiocarbamique sur le substrat 1,6-dibromé (C. W. PLUIJGERS, J. BERG,
20 G. D. THORN, Recueil, 88, 241-253, 1969), ou 6,6'-dibromé (M. A. ALI, L. HOUGH, A. C. RICHARDSON, Carbohydr. Res., 216, 271-287, 1991) ou encore en deux étapes successives selon la séquence, substitution en anomérique, déprotection et activation en C-6, puis substitution en C-6, ou encore substitution en C-6 déprotection et activation de l'anomérique puis substitution en anomérique (S. TEJIMA, S.
25 ISHIGURO, Chem. Pharm. Bull., 15 (3), 255-263, 1967).

L'un des buts de la présente invention est de décrire un procédé de synthèse de polyesters carbamiques, soufrés ou non, obtenus de façon générale à partir de composés polyhydroxylés de type saccharidique ou itol, protégés ou non, activés ou non, de formule générale :



30

dans laquelle, m représente le nombre de groupements carbamiques greffés, différents ou non, i un indice variant de 1 à m, Z et Z' un atome d'oxygène ou de soufre, R₁ et R₂ représentent des radicaux identiques ou différents, saturés ou non,

ramifiés ou non, cycliques ou non, avec des groupements carbonés ou non, des hétéroatomes, ou encore formant avec l'atome d'azote un cycle saturé ou non comportant ou non des hétéroatomes. R_1 et R_2 peuvent être également un atome d'hydrogène.

- 5 Le précurseur de Sub peut être un composé polyhydroxylé cyclique ou non, protégé partiellement ou non par cétalisation, ou encore permettant l'activation régiosélective de un ou plusieurs groupements OH, non anomériques, sous forme de groupements activateurs Y. Y peut être choisi par exemple parmi les halogénures comme par exemple chlorure, bromure, iodure ou les sulfonates comme par
10 exemple mésylate, tosylate, brosylate, nosylate, triflate, imidazolesulfonate ou encore les groupements anhydro, épisulfure, sulfito ou sulfato.

- Un autre but de la présente invention est de fournir de nouveaux polyesters carbamiques, soufrés ou non, qui de par leurs propriétés biologiques trouvent une application particulièrement intéressante comme pesticide et plus particulièrement
15 comme fongicide, insecticide, acaricide, nématicide dans le domaine phytosanitaire ou encore dans le domaine médical.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend :

- une première étape d'estérification (étape a) d'un dérivé mono- ou polyhydroxylé Sup-OH, comme défini précédemment par un chlorure de
20 carbamoyle ($R_1R_2\text{NCOCl}$) ou un isocyanate ($R_1\text{NCO}$) pour conduire aux monocarbamates correspondants, ou encore par un chlorure de thiocarbamoyle ($R_1R_2\text{NCSCl}$) ou un isothiocyanate ($R_1\text{NCS}$) pour conduire aux monothionocarbamates correspondants ou encore, après activation du groupement OH sous forme d'un groupement Y défini comme précédemment, par un sel
25 d'acide dithiocarbamique ou par un sel d'acide thiolocarbamique pour conduire respectivement aux monodithiocarbamates ou monothiolocarbamates; ou encore la polydithiocarbamoylation ou polythiolocarbamoylation d'un dérivé ($\text{Sub}-(Y)_m$) respectivement par au moins m équivalents de sel d'acide dithiocarbamique ou par au moins m équivalents de sel d'acide thiolocarbamique ;

- 30 - une seconde étape (étape b) de déprotection partielle ou totale, des groupements OH protégés, des esters carbamiques obtenus selon l'étape a ;

- une troisième étape (étape c) d'estérification régiosélective d'un groupement OH libre du composé obtenu selon l'étape b, par un chlorure de carbamoyle ($R_1R_2\text{NCOCl}$) ou un isocyanate ($R_1\text{NCO}$) pour conduire aux carbamates
35 correspondants, ou encore par un chlorure de thiocarbamoyle ($R_1R_2\text{NCSCl}$) ou un isothiocyanate ($R_1\text{NCS}$) pour conduire aux thionocarbamates correspondants ou

encore, après activation du groupement OH sous forme d'un groupement Y défini comme précédemment, par un sel d'acide dithiocarbamique ou par un sel d'acide thiolcarbamique pour conduire respectivement aux dithiocarbamates ou thiolcarbamates.

- 5 Les composés issus de la troisième étape (étape c) peuvent être soumis à une quatrième étape (étape d) de déprotection des groupements OH protégés restants.

étape a

- Les conditions opératoires de l'étape a, visant à introduire sur le substrat Sub, un groupement carbamique, ou thionocarbamique, ou thiolcarbamique, ou
- 10 dithiocarbamique, ou encore plusieurs groupements thiolcarbamiques identiques, ou plusieurs groupements dithiocarbamiques identiques sont choisies en fonction de la nature de Z et Z' des groupements esters et/ou du degré d'hydrogénation de l'atome d'azote et/ou des groupements (R₁ et R₂); et se caractérisent en ce que :

étape a₁: Z = Z' = O ; R₁ et R₂ ≠ H

- 15 Les monocarbamates N,N -disubstitués sont obtenus par mise en solution à 10°C de 1 équivalent molaire de Sub-OH dans un mélange toluène-DMSO 5:2 ([Sub-OH] = 2,7 M), en présence de 2 équivalents de KOH finement broyé, puis 1,2 éq de chlorure de carbamoyl (R₁R₂NCOCI) sont additionnés goutte à goutte, en solution dans un solvant organique aromatique choisi par exemple parmi le benzène, le
- 20 toluène ou le xylène, ou encore un hydrocarbure ou un étheroxyde ou encore un mélange de ces solvants ([R₁R₂NCOCI] = 3,3 M). Quand le taux de conversion est supérieur à 95 % (contrôle CPG), la réaction est arrêtée par addition d'une solution aqueuse de NH₄Cl et l'ester formé extrait par addition d'un solvant organique, comme précédemment défini. La phase organique est décantée, séchée puis
- 25 évaporée. L'ester est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

étape a₂: Z = O ; Z' = S ; R₁ et R₂ ≠ H

- Dans un premier temps, le chlorure de N,N-thiocarbamoyl (R₁R₂NCSCI) est préparé par action de deux équivalents molaires d'amine secondaire en solution dans un solvant organique comme défini précédemment (étape a₁), ([R₁R₂NH]=8,4
- 30 M) sur un équivalent molaire de CSCI₂ à 10°C en solution dans un solvant organique comme défini précédemment ([CSCI₂]=1,3 M). Après 15 minutes, le chlorhydrate d'ammonium formé est éliminé par filtration. Dans un deuxième temps le filtrat est additionné goutte à goutte à une solution de 0,75 équivalent molaire de Sub-OH en solution dans un mélange solvant organique- DMSO 13:2
- 35 ([Sub-OH]=1,3 M) en présence de 1,2 équivalent molaire de tBuOK. Après 95% d'avancement l'ester formé est extrait et purifié conformément au protocole décrit

pour l'étape a₁.

étape a₃: $Z = Z' = O$; $R_1 = H$

Les monocarbamates monohydrogénés sont obtenus par addition de 1,2 équivalent molaire d'isocyanate (R_1NCO) en solution dans le toluène ($[RNCO] = 2,3$ M) sur 1 équivalent molaire de Sub-OH en solution dans un solvant organique, défini comme précédemment, ($[Sub-OH] = 0,5$ M) en présence de 1,2 à 2 équivalents molaires d'une base azotée choisie parmi les amines tertiaires ou encore les amines aromatiques. La température du milieu réactionnel est déterminée en fonction de la température d'ébullition la plus faible des réactifs ou solvants utilisés. Après 95 % d'avancement, l'isocyanate résiduel et le solvant sont évaporés sous pression réduite. L'ester est isolé après chromatographie sur gel de silice.

étape a₄: $Z = O$; $Z' = S$; $R_1 = H$

Les monothionocarbamates monohydrogénés sont obtenus selon la méthode décrite pour l'étape a₃, en substituant l'isocyanate R_1NCO (1,2 éq.) par l'isothiocyanate R_1NCS (2 éq.) ($[SubOH] = 1,92$ M).

étape a₅: $Z = Z' = S$; R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

Les monodithiocarbamates sont préparés selon les conditions du Brevet n° Fr 92 09 710.

étape a₆: $m = 2$; $Z = Z' = S$; R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

Les bis-dithiocarbamates symétriques sont obtenus par action de 3 à 4 équivalents molaires de sel dithiocarbamique sur un équivalent molaire de substrat diactivé ($SubY_1Y_2$) autre qu'en position anomérique, dans un solvant cétonique choisi par exemple parmi l'acétone, la méthylisobutylcétone, la butanone ou un solvant organique comme défini précédemment ou un solvant polaire aprotique choisi par exemple parmi HMPA, DMSO, DMF ou encore dans un mélange de ces solvants ($[SubY_1Y_2] = 0,5$ M). Quand l'avancement de la réaction est maximal, le milieu réactionnel est filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par un solvant chloré et lavé à l'eau. La phase organique est séchée, évaporée et le diester isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice.

étape a₇: $Z = Z' = O$, R_1 et $R_2 \neq H$

Les monocarbamates monohydrogénés obtenus selon une quelconque des étapes a₃ et a₄ peuvent être convertis en monocarbamates *N,N*-disubstitués par substitution du proton de l'atome d'azote dans les conditions suivantes : dans un ballon on introduit successivement 1 équivalent molaire de $SupOCONHEt$, 2

équivalent molaire de NaOH finement broyée, dans le dioxane ($[\text{SupOCONHET}]=0,3$ M). Sous agitation magnétique, on ajoute lentement 1,2 équivalent molaire de IMe. La réaction est arrêtée après 24 heures par addition d'une solution aqueuse de NH_4Cl . La phase aqueuse est reprise par addition de solvant organique, comme

5 défini précédemment et les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées sur Na_2SO_4 anhydre puis évaporées. Le brut est chromatographié sur colonne de gel de silice

étape a8: $Z = \text{S}$, $Z' = \text{O}$, R_1 et $\text{R}_2 \neq \text{H}$ ou $\text{R}_1 = \text{H}$

Dans un premier temps le sel de l'acide thiolocarbamique est obtenu par

10 action de COS gazeux sur un équivalent molaire d'amine ($[\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}]=0,8$ M) et un équivalent de base en solution dans un solvant organique défini comme précédemment. Dans un deuxième temps, après obtention d'un milieu homogène, on additionne 0,6 équivalent molaire de substrat activé Sub-Y comme défini

15 précédemment. Après avancement maximal de la réaction, le thiolocarbamate est extrait par addition de solvant organique, comme défini précédemment, et d'eau, puis la phase organique est séchée et évaporée. Le thiolocarbamate est isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice.

étape a9: $m = 2$, $Z = \text{S}$, $Z' = \text{O}$

Les bis-thiolocarbamates symétriques sont obtenus selon les conditions de

20 l'étape a8 en substituant les 0,6 équivalent de Sub-Y par 0,3 équivalent de substrat diactivé Sub-Y₁,Y₂.

étape b

La deuxième étape (étape b) de déprotection partielle ou totale des groupements OH protégés des composés synthétisés selon une quelconque des

25 étapes a₁, a₂, a₃, a₄, a₅, a₆, a₇, a₈, a₉ est conduite dans un solvant hydroxylé en présence d'un catalyseur acide. Le solvant hydroxylé peut être l'eau ou un alcool choisi de préférence par exemple parmi éthanol ou méthanol ou encore le mélange eau-alcool ou eau-dioxane. Le catalyseur acide peut être un acide carboxylique comme par exemple l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique ou encore un acide

30 minéral comme par exemple HCl ou H_2SO_4 ou encore des résines acides. Lorsque la déacétalisation est effectuée par catalyse homogène d'un acide organique ou minéral, les produits sont isolés après neutralisation par une base choisie par exemple parmi $\text{Ca}(\text{OH})_2$, KOH, NaOH, un carbonate ou un hydrogénocarbonate alcalin ou alcalino-terreux ou encore par passage sur résine basique, filtration,

35 évaporation du solvant et purification du produit. Lorsque la déprotection est réalisée en présence de résine acide en fin de réaction on procède à la séparation des

résines par filtration, évaporation du solvant et purification du produit.

étape c

Les conditions opératoires de la troisième (étape c) d'introduction d'un ou de plusieurs groupements carbamoyles, monohydrogéné ou non, et/ou thionocarbamoyles, monohydrogéné ou non, et/ou thiocarbamoyles, et/ou dithiocarbamoyles, sont choisis en fonction de la nature de Z et de Z' des groupements esters et/ou du degré d'hydrogénation de l'atome d'azote et /ou des groupements R1 et R2 et se caractérisent en ce que :

étape c₁: Z= Z'= O, R₁, R₂≠H

10 L'introduction d'un groupement carbamique N,N-disubstitué est obtenu régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a₅, a₆, a₈ ou a₉ ou encore selon l'étape b dans les conditions de l'étape a₁ mais en travaillant à 0°C, en absence de DMSO, avec [substrat de départ]= 0,3 M et un équivalent de chlorure de carbamoyle dans un solvant
15 organique aromatique comme défini à l'étape a₁ ([R₁R₂NCOCI]= 1,6 M).

étape c₂: Z= O, Z'= S, R₁, R₂≠H

L'introduction d'un groupement carbamique N,N-disubstitué est obtenu régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a₅, a₆, a₈ ou a₉ ou encore selon l'étape b dans les conditions
20 de l'étape a₂ mais en travaillant à 0°C en absence de DMSO avec [substrat de départ]= 0,7 M.

étape c₃: Z= Z'= O, R₁=H

L'introduction d'un groupement carbamique N-substitué est obtenu régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a₅, a₆, a₈ ou a₉ ou encore selon l'étape b dans les conditions
25 de l'étape a₃ mais en travaillant à 40°C dans la pyridine ([Substrat de départ]= 0,3 M) avec deux équivalents d'isocyanate (RNCO).

étape c₄: Z= O, Z'= S, R₁=H

L'introduction d'un groupement carbamique N-substitué est obtenu régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a₅, a₆, a₈ ou a₉ ou encore selon l'étape b dans les conditions
30 de l'étape a₄ mais en travaillant à 50°C dans la pyridine ([Substrat de départ]= 1,26 M) avec deux équivalents d'isocyanate (RNCS).

étape c5: $Z = Z' = S$, R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

L'introduction d'un groupement dithiocarbamique régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a5, a6, a8, a9 ou b est réalisée dans les conditions de l'étape a5 après activation régiosélective du groupement hydroxylé sous forme de groupement Y, comme précédemment défini. L'activation est réalisée selon les conditions connues de la littérature dépendant de la nature de Y.

étape c6: $Z = S$, $Z' = O$, R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

L'introduction d'un groupement thiocarbamique régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a5, a6, a8, a9 ou b est réalisée dans les conditions de l'étape a8 après activation régiosélective du groupement hydroxylé sous forme de groupement Y, comme précédemment défini. L'activation est réalisée selon les conditions connues de la littérature dépendant de la nature de Y.

15 étape d

Les composés issus d'une quelconque des étapes c1, c2, c3, c4, c5, c6 peuvent être soumis à une quatrième étape d de déprotection des groupements OH restants, dans les conditions de l'étape b.

20 Exemple 1 : Synthèse du 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Dans un ballon thermostaté à 10°C, on introduit successivement 5 mL de toluène; 2 mL de Me_2SO ; 5,0 g (19,2 mmol) de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et 2,1 g (38,5 mmol) de KOH finement broyée. Sous agitation magnétique, on ajoute lentement 5,4 g (22,9 mmol) de chlorure de N,N-diéthylcarbamoyl en solution dans 3 mL de toluène. Une heure après la fin de l'addition, un contrôle CPG indique la disparition totale du substrat initial. Dans le même ballon, on ajoute 30 mL de toluène et 50 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl . La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis évaporée. Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant le mélange hexane-éther éthylique, 85:15, v/v. On obtient 6,8 g (rendement: 99 %) d'ester pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN 1H et ^{13}C (tableaux A et B).

$$[\alpha]_D^{25} = -38^\circ (c=1,5; CHCl_3)$$

Exemple 2 : Synthèse du 3-O-(N,N-diéthylthionocarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Dans une première étape, on prépare le chlorure de N,N-thiocarbamoyle dans un ballon thermostaté à 10 °C, contenant 20 mL de toluène et 2,9 g (25,2 mmol) de CSCI₂ en ajoutant lentement 3,7 g (50,4 mmol) de diéthylamine en solution dans 6 mL de toluène. Après 10 minutes de réaction, le chlorhydrate d'ammonium formé est éliminé par filtration et le volume du filtrat est ajusté à 26 mL.

Dans une seconde étape, on procède à la thionocarbamoylation dans un ballon thermostaté à 10°C contenant 13 mL de toluène; 2 mL de Me₂SO et 5,0 g (19,2 mmol) de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose en ajoutant lentement 2,6 g (23,0 mmol) de *t*BuOK puis le filtrat précédemment obtenu contenant le chlorure de thiocarbamoyle. Un contrôle CPG indique la disparition du substrat initial après 15 minutes de réaction, on additionne au milieu réactionnel 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl, puis la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre. On filtre le précipité et le filtrat est évaporé. Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant le mélange hexane-acétone, 95:5, v/v. On obtient 6,2 g (rendement: 85%) d'ester pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ¹H et ¹³C (tableaux C et D).

$$[\alpha]_D^{25} = -69^\circ (c=1,6; \text{CHCl}_3) F=53 - 54^\circ\text{C}$$

20 Exemple 3 : Synthèse du 3-O-(N-éthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, on introduit 5,0 g (19,2 mmol) de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose; 2,3 g (23,0) mmol de NEt₃ et 40 mL de toluène. Sous agitation magnétique et à température ambiante, on additionne lentement 1,6 g (23,0 mmol) d'isocyanate d'éthyle en solution dans 10 mL de toluène, puis on porte le mélange à 45°C. En fin de réaction, le solvant et l'isocyanate d'alkyle résiduel sont évaporés sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant le mélange hexane-acétone, 95:5, v/v. On obtient 3,6 g (rendement: 56%) d'ester pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ¹H et ¹³C (tableaux E et F).

$$[\alpha]_D^{20} = -36^\circ (c=1,3; \text{CHCl}_3) F=116 - 117^\circ\text{C}$$

Exemple 4 : Synthèse du 3-O-(N-éthylthionocarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, on introduit 5,0 g (19,2 mmol) de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose; 4,7 g (38,5 mmol) de DMAP et 5 mL de pyridine, à 110°C. La réaction suivie par CCM est arrêtée après 96 heures. Le

solvant et l'isothiocyanate résiduel sont évaporés sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant le mélange hexane-acétone, 90:10, v/v. On obtient 2,1 g (rendement: 31%) d'ester pur, d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ^1H et ^{13}C , et se présentant sous forme

5

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43^\circ (c=1,1; \text{CHCl}_3)$$

Exemple 5 : Synthèse du 6-S-(N,N-diéthylthiolocarbamoyl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-désoxy- α -D-galactopyranose.

Dans un ballon thermostaté à 0°C , on introduit successivement 0,6 g (8,1 mmol) de diéthylamine, 0,34 g (8,1 mmol) de lithine monohydrate dans 10 mL d'acétone. On additionne lentement COS par bullage dans le milieu réactionnel jusqu'à consommation complète de COS (durée 30 minutes). L'enceinte réactionnelle est ensuite purgée à l'azote et on ajoute en une seule fois 2,0 g (5,4 mmol) de 6-iodo-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-désoxy- α -D-galactopyranose à 56°C .

La réaction suivie par CCM est arrêtée après 24 heures. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 mL d'hexane-éther éthylique, 1:1, v/v et 50 mL et H_2O . Le mélange est décanté et la phase organique séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice. On isole successivement:

20

- après passage du mélange hexane-acétone, 95:5, v/v, 0,5 g de 6-iodo-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-désoxy- α -D-galactopyranose résiduel;

- après passage du mélange hexane-acétone, 95:5, v/v, 0,1 g de disulfure de diacétonegalactose;

25

- après passage du mélange hexane-acétone, 90:10, v/v, 0,8 g (rendement: 40%) de 6-S-(N,N-diéthylthiolocarbamoyl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-désoxy- α -D-galactopyranose pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ^1H et ^{13}C (Tableaux I et J)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19^\circ (c=1,0; \text{CHCl}_3)$$

Exemple 6 : Préparation du 3-O-(N-éthyl-N-méthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

30

Dans un ballon on introduit successivement 15 mL de dioxane, 1,5 g (4,5 mmol) de 3-O-(N-éthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et 0,36 g (9 mmol) de NaOH finement broyée. Sous agitation magnétique, on ajoute lentement 0,8 g (5,4 mmol) de IMe. La réaction est arrêtée après 24 heures. Dans le même ballon, on ajoute 25 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl . La phase aqueuse est reprise par 25 mL de dioxane et les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées sur Na_2SO_4 anhydre puis évaporées. Le brut est chromatographié sur gel de

35

silice avec comme éluant le mélange hexane-acétone 96:4. On isole 0,7 g (rendement: 45%) de 3-O-(N-éthyl-N-méthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose se présentant sous forme d'un mélange de deux rotamères E et Z dans le rapport 1/1 pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ^1H et ^{13}C (Tableaux K et L).

$$[\alpha]_D^{20} = +56^\circ (c=1,5; \text{CHCl}_3) \quad F=79-82^\circ\text{C}$$

Exemple 7 : Préparation du 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Dans un ballon thermostaté à 50°C , on introduit 7,0 g (19,5 mmol) de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et 35 mL de résine Amberlyst Wet 15 H^+ en solution dans 70 mL de EtOH 95° . Après 5 heures de réaction, la résine est filtrée, rincée par EtOH 95° et les filtrats rassemblés sont évaporés sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice, on isole successivement :

- après passage du mélange hexane-acétone, 90:10, v/v, 0,1 g de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose résiduel,

- après passage du mélange hexane-acétone, 50:50, v/v, 4,7 g (rendement: 76%) de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (Tableaux M et N),

- après passage d'acétone, 0,1 g de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-D-glucopyranose.

$$[\alpha]_D^{20} = +64^\circ (c=1,4; \text{CHCl}_3)$$

Exemple 8 : Préparation du 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Dans un ballon thermostaté à 30°C , on introduit 7,0 g (19,5 mmol) de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose en solution dans 210 mL de dioxane. On additionne ensuite en une seule fois et sous agitation magnétique 28 mL d'une solution aqueuse de HCl (5,8 M). Après 20 minutes de réaction, l'acide est neutralisé par addition de NaHCO_3 . La solution est filtrée et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 100 mL de THF, puis la solution est de nouveau filtrée et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice, on isole successivement :

- après passage du mélange hexane-acétone, 90:10, v/v, 0,3 g de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose résiduel,

- après passage du mélange hexane-acétone, 50:50, v/v, 4,3 g (rendement: 70%) de 3-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ^1H et ^{13}C .

5 Exemple 9 : Synthèse du 1,3-di-S-(*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-1,3-di-désoxy-DL-glycérol.

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, on introduit 1,0 g (7,8 mmol) de 1,3-dichloro-2-propanol et 3,6 g (23,2 mmol) de *N,N*-diéthylthiocarbamate de lithium à 56°C (durée 30 min). Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant le mélange hexane-acétone, 85:15, v/v. On obtient 2,6 g (rendement: 95%) de diester pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ^1H et ^{13}C (tableaux O et P).

$$[\alpha]_D^{20} = 0 \text{ (c=1,3; CHCl}_3\text{)}$$

Exemple 10 : Synthèse de 1,3-di-S-(dithiocarbamoyl)-1,3-di-désoxy-DL-glycérol.

15 Par la même méthode que celle décrite dans l'exemple 9, différents bis-dithiocarbamates ont été préparés à partir du 1,3-dichloro-2-propanol (tableau 1).

Tableau 1 : Préparation de différents 1,3-di-S-(dithiocarbamoyl)-1,3-di-désoxy-DL-glycérol.

$R_1=R_2$	t (h)	T °C	rdt %	Constantes
Méthyl	0,5	56	97	F= 123-125°C
Morpho-4-yl	0,5	56	42	F= 136-138°C
1-pipéridyl	2	56	30	F= 122-124°C

Exemple 11 : Synthèse du 3,6-di-S-(*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène-3,6-di-désoxy- α -D-glucofuranose.

20 Dans un tricol muni d'un réfrigérant, on introduit 1,5 g (3,1 mmol) de 3-iodo-1,2-O-isopropylidène-6-O-tosyl-3-désoxy- α -D-allofuranose, 1,9 g (12,4 mmol) de *N,N*-diéthylthiocarbamate de lithium dans 5 mL du mélange HMPA-toluène, 1:1, v/v, à 110°C (durée 24 h). Un contrôle CPG indique la disparition totale du substrat initial après 24 heures. Dans le même ballon, on ajoute 30 mL de toluène et 50 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl . La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre puis évaporée. Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant le mélange hexane-acétone, 90:10, v/v pour conduire à 0,9 g (rendement: 60%) de diester pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ^1H et ^{13}C (tableaux Q et R).

30 $[\alpha]_D^{20} = + 48^\circ \text{ (c=1,1; CHCl}_3\text{)}$

Exemple 12 : Synthèse du 3,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Dans un ballon thermostaté à 0°C, on introduit successivement 20 mL de toluène; 2,0 g (6,3 mmol) de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose, et 0,7 g (12,5 mmol) de KOH anhydre finement broyée. Sous agitation magnétique, on ajoute lentement 0,8 g (6,3 mmol) de chlorure de N,N-diéthylcarbamoyl en solution dans 4 mL de toluène. La réaction est arrêtée quand son avancement est maximal (contrôle CLHP). Dans le même ballon, on ajoute 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl afin de neutraliser la base. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant le mélange hexane-éther éthylique, 85:15, v/v. On obtient successivement:

- 0,2 g de 3,5,6-tri-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose;

- 1,6 g d'un mélange de 3,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et de 5,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose. Les deux composés, de polarités extrêmement voisines, n'ont pas pu être totalement séparés par chromatographie sur gel de silice. Le dosage de la fraction mixte obtenue par intégration des surfaces des signaux des atomes de carbone C₂ donne un pourcentage relatif en 3,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et 5,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose de 95/5;

- 0,3 g de 3,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (tableaux S et T);

- 0,5 g de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose résiduel.

$$[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \quad (c=1,3; \text{CHCl}_3) \quad T = 50^\circ\text{C}$$

Exemple 13 : Synthèse de dérivé 6-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)- à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Par la même méthode que celle décrite dans l'exemple 12, différents dérivés 6-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)- ont été préparés à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (tableau 2).

Tableau 2 : Préparation de différents dérivés 6-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)- à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Substrat	t (h)	T °C	rdt %	Constantes
3-(N,N-diéthylthionocarbamoyl)-	2,3	0	52	$[\alpha]_D^{20} = + 53^\circ$ (c=1,3; CHCl ₃)
3-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)-	3	0	43	$[\alpha]_D^{20} = + 29^\circ$ (c=1,3; CHCl ₃)

Exemple 14 : Synthèse du 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-6-O-(N-éthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

- 5 Dans un tricol muni d'un réfrigérant thermostaté à 40 °C, on introduit 2,0 g (6,3 mmol) de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose, 0,9 g (12,5 mmol) d'isocyanate d'éthyle dans 20 mL de pyridine, à 40 °C. La réaction suivie par CLHP est arrêtée quand on observe la disparition totale du substrat (durée 48 h). Le brut est chromatographié sur gel de silice pour conduire
- 10 après passage du mélange hexane-acétone, 90:10, v/v à 2,4 g (rendement: 98%) de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-6-O-(N-éthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ¹H et ¹³C (Tableaux U et V).

$$[\alpha]_D^{20} = + 36^\circ \text{ (c=1,3; CHCl}_3\text{)}.$$

- 15 Exemple 15 : Synthèse de dérivés 6-O-(N-éthylcarbamoyl)- à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Par la même méthode que celle décrite dans l'exemple 14, différents dérivés 6-O-(N-éthylcarbamoyl)- ont été préparés à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (tableau 3).

- 20 Tableau 3 : Préparation de différents 6-O-(N-éthylcarbamoyl)- à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Substrat	t (h)	T °C	rdt %	Constantes
3-(N,N-diéthylthionocarbamoyl)-	72	40	91	$[\alpha]_D^{20} = + 64^\circ$ (c=1,5; CHCl ₃)
3-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)-	72	40	94	$[\alpha]_D^{20} = + 64^\circ$ (c=1,1; CHCl ₃)

Exemple 16 : Synthèse du 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-6-S-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène-6-désoxy- α -D-glucofuranose.

- 25 Dans un tricol muni d'un réfrigérant, on introduit 2,0 g (4,22 mmol) de 3-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-6-O-tosyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et 1,0 g (6,3 mmol) de N,N-diéthylthiocarbamate de lithium dans 16 mL d'acétone au

reflux. Après une heure, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant le mélange hexane-acétone, 90:10, v/v à 1,7 g (rendement: 89%) de diesters pur d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ^1H et ^{13}C (Tableaux W et X).

5 Exemple 17 : Synthèse du 6-S-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)- à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

Par la même méthode que celle décrite dans l'exemple 16, différents dérivés 6-O-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)- ont été préparés à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (tableau 4).

10 Tableau 4 : Préparation de différents 6-S-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)- à partir de 3-O-(carbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.

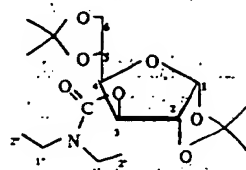
Substrat	t (h)	T °C	rdt %	Constantes
3-(N,N-diéthylthionocarbamoyl)-	2	56	72	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 39^\circ$ (c=1,0; CHCl_3)
3-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)-	4,5	56	72	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 48^\circ$ (c=1,1; CHCl_3)

Exemple-18 : Préparation du 3,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-D-glucopyranose.

15 Dans un ballon thermostaté à 60°C, on introduit 5,0 g (12,0 mmol) de 3,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose en solution dans 130 mL de dioxane. On additionne ensuite en une seule fois et sous agitation magnétique 17 mL d'une solution aqueuse d'HCl (5,8 M). Après 120 minutes de réaction, l'acide est neutralisé par addition de NaHCO_3 . La solution est filtrée et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 100 mL de THF, 20 puis la solution est de nouveau filtrée et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice, on obtient 3,1 g (rendement: 69%) de 3,6-di-O-(N,N-diéthylcarbamoyl)-D-glucopyranose pur, d'après les analyses chromatographiques et les analyses RMN ^1H et ^{13}C , se présentant sous forme d'un mélange d'anomères α et β dans le rapport 3:2 (Tableaux Y et Z).

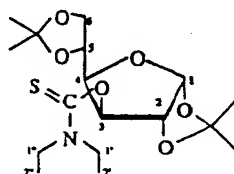
25

Tableaux A et B : Spectres ^1H et ^{13}C du 3-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.



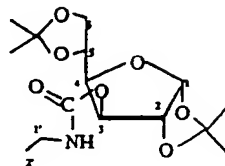
H	δ ppm	J (Hz)	C	δ ppm
H ₁	5,76 d	$J_{1,2}=3,6$	C ₁	104,8
H ₂	4,50 d	$J_{2,3}=0$	C ₂	83,5
H ₃	5,04 d	$J_{3,4}=2,4$	C ₃	77,0
H ₄	4,13 m	$J_{4,5}=7,8$	C ₄	80,0
H ₅	4,14 m	$J_{5,6}=5,9$	C ₅	72,6
H ₆	4,00 dd	$J_{5,6'}=4,8$	C ₆	67,2
H _{6'}	3,91 dd	$J_{6,6'}=8,5$	C _{iso}	112,0; 109,1
CH ₃ iso	1,42 s; 1,31 s 1,22 s; 1,20 s		CH ₃ iso	2 x 26,6 26,1; 25,1
H (1'-1'')	3,17 q		CO	154,3
H (2'-2'')	1,16 t; 1,10 t	$J=7,1-6,8$	C (1'-1'')	41,9; 41,2
			C (2'-2'')	13,9; 13,3

Tableaux C et D : Spectres ^1H et ^{13}C du 3-O-(*N,N*-diéthylthionocarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranosé.



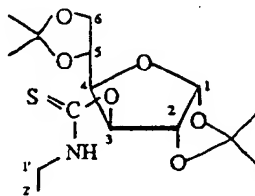
H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	5,76 d	$J_{1,2}=3,8$	C ₁	104,7
H ₂	4,68 d	$J_{2,3}=0$	C ₂	83,5
H ₃	5,60 d	$J_{3,4}=2,6$	C ₃	79,9
H ₄	4,14		C ₄	82,2
H ₅	4,15	$J_{5,6}=5,3$	C ₅	72,4
H ₆	4,01 dd	$J_{5,6'}=4,6$	C ₆	67,4
H _{6'}	3,91 dd	$J_{6,6'}=8,3$	C _{iso}	112,1-109,3
CH ₃ iso	1,44 s; 1,31 s 1,22 s; 1,20 s		CH ₃ iso	26,7; 26,6 26,1; 25,1
H (1'-1'')	3,82 m; 3,64 m		CO	185,5
H (2'-2'')	1,16 t; 1,10 t	$J=7,0$	C (1'-1'')	47,9; 43,3
			C (2'-2'')	13,2; 11,7

Tableaux E et F : Spectres ^1H et ^{13}C du 3-O-(*N*-éthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.



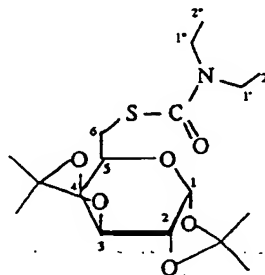
H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	5,85 d	J _{1,2} =3,9	C ₁	104,4
H ₂	4,52 d	J _{2,3} =0	C ₂	82,9
H ₃	4,87 d	J _{3,4} =2,9	C ₃	75,4
H ₄	4,10 dd	J _{4,5} =6,7	C ₄	78,9
H ₅	4,20 t	J _{5,6} =6,4	C ₅	72,0
H ₆	4,01 dd	J _{5,6'} =5,6	C ₆	65,8
H _{6'}	3,84 dd	J _{6,6'} =8,3	C _{iso}	111,0; 108,1
CH ₃ iso	1,41; 1,32 1,25; 1,24		CH ₃ iso	26,5; 26,4 25,9; 25,1
H (1')	3,00 q	J=7,1	CO	154,6
H (2')	1,01 t		C (1')	35,0
			C (2')	14,7

Tableaux G et H : Spectres ^1H et ^{13}C du 3-O-(N-éthylthionocarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.



H	δ (ppm/TMS)		J (Hz)		C	δ (ppm/TMS)	
	Z	E	Z	E		Z	E
H ₁	5,65 d	5,60 d	$J_{1,2}=3,8$	$J_{1,2}=3,8$	C ₁	103,8	103,8
H ₂	4,57 d	4,65 d	$J_{2,3}=0$	$J_{2,3}=0$	C ₂	82,5	82,5
H ₃	5,72 d	5,76 d	$J_{3,4}=3,7$	$J_{3,4}=3,7$	C ₃	80,0	81,7
H ₄	4,22 dd	4,22 d	$J_{4,5}=7,4$	$J_{4,5}=7,4$	C ₄	78,6	79,0
H ₅	4,16 m	4,16 m			C ₅	71,3	71,5
H ₆	3,99	3,99			C ₆	66,0	66,3
H _{6'}	3,95 d	3,95 d			C _{iso}	111,2; 108,4	111,2; 108,4
CH ₃ iso	1,42 s ; 1,31 s 2 x 1,21 s	1,42 s ; 1,31 s 2 x 1,21 s			CH ₃ iso	27,5-25,2 2 x 25,8	27,5-25,2 2 x 25,8
H (1')	3,46 m	3,21 m			CS	187,1	187,1
H (2')	1,15 t	1,08 t	$J=7,2$	$J=7,2$	C (1')	39,4	37,3
					C (2')	12,5	13,3

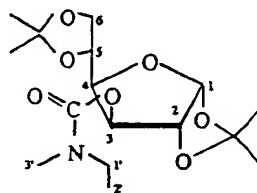
Tableaux I et J : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du 6-S-(*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène-6-désoxy- α -D-galactopyranose.



5

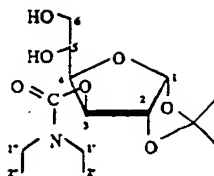
H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	5,46 d	$J_{1,2}=4,9$	C ₁	95,7
H ₂	4,22 dd	$J_{2,3}=2,4$	C ₂	69,7
H ₃	4,54 dd	$J_{3,4}=7,9$	C ₃	70,1
H ₄	4,24 dd	$J_{4,5}=1,8$	C ₄	71,4
H ₅	3,88 m	$J_{5,6}=4,5$	C ₅	66,7
H ₆	3,14 dd	$J_{5,6}=8,7$	C ₆	29,8
H _{6'}	2,93 dd	$J_{6,6'}=13,9$	C _{iso}	108,4 ; 107,7
CH ₃ iso	14,2 s ; 1,39 s 1,29 s ; 1,25 s		CH ₃ iso	25,0 ; 24,9 24,1 ; 23,5
H (1'-1'')	3,30 q 2 x 3,93 m	$J=7,1$	CO	165,8
H (2'-2'')	1,10 s		C (1'-1'')	41,1
			C (2'-2'')	12,4

Tableaux K et K : Spectres ^1H et ^{13}C du 3-O-(N-éthyl-N-méthylcarbamoyl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.



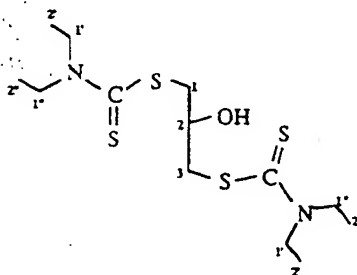
H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	5,79 d	$J_{1,2}=3,6$	C ₁	104,9
H ₂	4,51 d	$J_{2,3}=0$	C ₂	83,5
H ₃	5,06		C ₃	77,1
H ₄	4,16		C ₄	80,0
H ₅	4,16		C ₅	72,6
H ₆	4,00		C ₆	67,2
H _{6'}	3,93		C _{iso}	112,0 ; 109,1
CH ₃ iso	1,44 s ; 1,34 s 1,24 s ; 1,22 s		CH ₃ iso	2 x 26,7 26,1 ; 25,2
H (1')	3,24 m		CO	154,5
H (2')	2 x 1,03 t		C (1')	43,5
H (3')	2,84 s ; 2,79 s		C (2')	12,8 ; 12,4
			C (3')	34,0 ; 33,1

Tableaux M et N : Spectres ^1H et ^{13}C du 3-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.



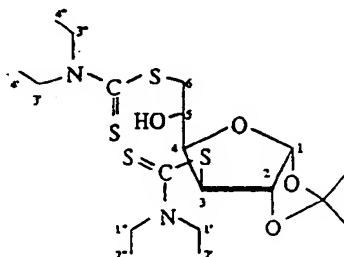
H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	5,83 d	$J_{1,2}=3,7$	C ₁	104,3
H ₂	4,47 d	$J_{2,3}=0$	C ₂	82,6
H ₃	4,89 d	$J_{3,4}=2,7$	C ₃	76,3
H ₄	4,04 dd		C ₄	78,1
H ₅	3,57 dd	$J_{5,6}=4,8$	C ₅	68,4
H ₆	3,57 dd	$J_{5,6'}=5,9$	C ₆	63,4
H _{6'}	3,36 dd	$J_{6,6'}=11,8$	C _{iso}	110,8
CH ₃ iso	1,40 s; 1,23 s		CH ₃ iso	25,9; 26,3
H (1'-1'')	3,19 q		CO	153,9
H (2'-2'')	1,05 t	$J=7,0$	C (1'-1'')	41,3; 40,8
			C (2'-2'')	13,8; 13,2

Tableaux O et P : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du 1,3-di-S-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)-1,3-di-désoxy-DL-glycérol.



H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	3,58 dd	$J_{1,2}=4,5$	C ₁	42,4
H _{1'}	3,45 dd	$J_{1',2}=6,9$	C ₂	70,2
H ₂	4,07 m	$J_{1,1'}=14,2$	C ₃	42,4
H ₃	3,58 dd	$J_{2,3}=4,5$	CS	195,5
H _{3'}	3,45 dd	$J_{2,3'}=6,9$	C (1'-1'')	49,9 ; 47,0
		$J_{3,3'}=14,2$	C (2'-2'')	12,5 ; 11,5
H (1'-1'')	3,86 q ; 3,66 q			
H (2'-2'')	1,17 t ; 1,12 t	$J=7,1$		

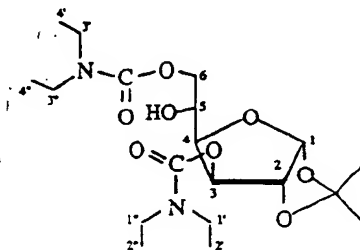
Tableaux Q et R : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du 3,6-di-S-(*N,N*-diéthylthio carbamoyl)-1,2-*O*-isopropylidène-3,6-di-désoxy- α -D-glucufuranose.



H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)
H ₁	5,71 d	$J_{1,2}=3,9$
H ₂	4,67 d	$J_{2,3}=0$
H ₃	4,69 d	$J_{3,4}=3,6$
H ₄	4,35 dd	$J_{4,5}=8,8$
H ₅	4,05 m	$J_{5,6}=$
H ₆	3,86 dd	$J_{5,6'}=7,1$
H _{6'}	3,46 dd	$J_{6,6'}=14,4$
CH ₃ iso	1,46 s ; 1,22 s	
H (1'-1''-3'-3'')	3,91 m ; 3,67 m	
H (2'-2''-4'-4'')	1,17 t ; 1,15 t	$J=7,1$

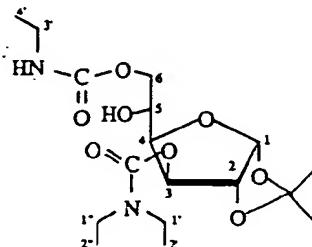
C	δ (ppm/TMS)
C ₁	104,5
C ₂	86,6
C ₃	57,9
C ₄	80,4
C ₅	69,9
C ₆	40,6
C _{iso}	111,2
CH ₃ iso	26,6 ; 26,4
CS en 3	192,6
C (1'-1'')	49,7 ; 47,1
C (2'-2'')	12,5 ; 11,5
CS en 6	196,5
C (3'-3'')	50,0 ; 47,1
C (4'-4'')	12,5 ; 11,5

Tableaux S et T : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du 3,6-di-*O*-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose.



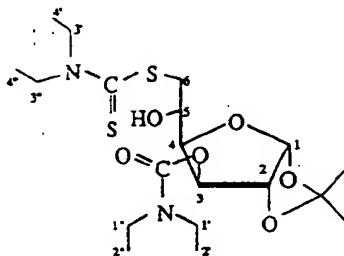
H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	5,84 d	$J_{1,2}=3,5$	C ₁	104,7
H ₂	4,43 d	$J_{2,3}=0$	C ₂	83,2
H ₃	5,02 d	$J_{3,4}=2,3$	C ₃	77,1
H ₄	4,03 dd	$J_{4,5}=11,7$	C ₄	79,1
H ₅	3,58 m	$J_{5,6}=2,3$	C ₅	67,0
H ₆	4,30 dd	$J_{5,6}=5,0$	C ₆	66,6
H _{6'}	3,99 dd	$J_{6,6'}=11,8$	C _{iso}	11,8
CH ₃ iso	1,31 s ; 1,13 s		CH ₃ iso	26,5 ; 26,1
H (1'-1''-3'-3'')	3,10 q		CO (en 3)	155,2
H (2'-2''-4'-4'')	0,95 t ; 0,91 t	$J=7,0$	CO (en 6)	156,3
			C (1'-1''-3'-3'')	42,1 ; 41,5
			C (2'-2''-4'-4'')	13,8 ; 12,1

Tableaux U et V : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du 3-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-6-O-(*N*-éthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.



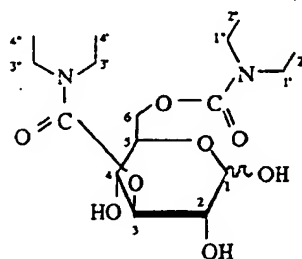
H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	5,82 d	$J_{1,2}=3,6$	C ₁	104,8
H ₂	4,51 d	$J_{2,3}=0$	C ₂	83,2
H ₃	5,13 d	$J_{3,4}=2,3$	C ₃	77,2
H ₄	4,05		C ₄	79,4
H ₅	3,66		C ₅	66,9
H ₆	4,39		C ₆	66,3
H _{6'}	4,05		C _{iso}	112,2
CH ₃ iso	1,43 s ; 1,24 s		CH ₃ iso	26,5 ; 26,3
H (1'-1''-3')	3,17 m		CO en 3	155,4
H (2'-2''-4')	1,06 t ; 1,04 t	$J=7,1-6,8$	CO en 6	155,6
			C (1'-1'')	42,3 ; 41,6
			C (2'-2'')	13,8 ; 13,2
			C (3')	35,8
			C (4')	15,0

Tableaux W et X : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du 3-*O*-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-6-*S*-(*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-1,2-*O*-isopropylidène-6-désoxy- α -D-glucofuranose.



H	δ (ppm/TMS)	J (Hz)	C	δ (ppm/TMS)
H ₁	5,71 d	J _{1,2} =3,6	C ₁	104,7
H ₂	4,40 d	J _{2,3} =0	C ₂	83,2
H ₃	4,99 d	J _{3,4} =2,2	C ₃	76,8
H ₄	3,97 dd	J _{4,5} =8,9	C ₄	81,7
H ₅	3,75 m	J _{5,6} =1,7	C ₅	67,3
H ₆	3,77 m	J _{5,6'} =7,5	C ₆	40,9
H _{6'}	3,27 dd	J _{6,6'} =13,9	C _{iso}	111,9
CH ₃ iso	1,32 s ; 1,11 s		CH ₃ iso	26,6 ; 26,1
H(1'-1'')	3,07 q		CO en 3	155,0
H(2'-2'')	0,93 t	J=7,1	C(1'-1'')	42,1 ; 41,5
H(3'-3'')	3,77 q ; 3,61 q		C(2'-2'')	13,8 ; 13,1
H(4'-4'')	1,04 t	J=7,1	CS en 6	195,9
			C(3'-3'')	49,6 ; 46,8
			C(4'-4'')	12,3 ; 11,3

Tableaux Y et Z : Spectres RMN ^1H et ^{13}C du 3,6-di-*O*-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-*D*-glucopyranose.

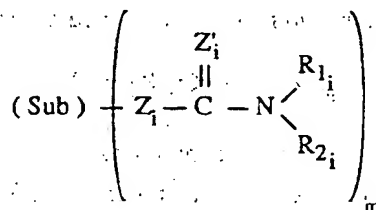


5

C (α)	δ (ppm/TMS)	C (β)	δ (ppm/TMS)
C ₁	92,1	C ₁	96,7
C ₂	70,6	C ₂	73,0
C ₃	76,1	C ₃	78,4
C ₄	68,7	C ₄	68,7
C ₅	69,5	C ₅	73,6
C ₆	63,9	C ₆	64,0
C (1'-1''-3'-3'')	40,9	C (1'-1''-3'-3'')	40,9
C (2'-2''-4'-4'')	13,7	C (2'-2''-4'-4'')	13,7
CO en 3	154,9	CO en 3,6	2 x 155,3
CO en 6	155,6		

REVENDEICATIONS

1. Procédé de synthèse de polyesters carbamiques, soufrés ou non, obtenus de façon générale à partir de composés polyhydroxylés de type saccharidique ou itol, protégés ou non, activés ou non, de formule générale :



5

caractérisé en ce que le procédé comprend :

- une première étape d'estérification (étape a) d'un dérivé mono- ou polyhydroxylé Sup-OH, comme défini précédemment par un chlorure de carbamoyle ($\text{R}_1\text{R}_2\text{NCOCI}$) ou un isocyanate (R_1NCO) pour conduire aux monocarbamates correspondants, ou encore par un chlorure de thiocarbamoyle ($\text{R}_1\text{R}_2\text{NCSCI}$) ou un isothiocyanate (R_1NCS) pour conduire aux monothionocarbamates correspondants ou encore, après activation du groupement OH sous forme d'un groupement Y défini comme précédemment, par un sel d'acide dithiocarbamique ou par un sel d'acide thiolocarbamique pour conduire respectivement aux monodithiocarbamates ou monothiolocarbamates; ou encore la polydithiocarbamoylation ou polythiolocarbamoylation d'un dérivé $(\text{Sub}-(\text{Y}_i)_m)$ respectivement par au moins m équivalents de sel d'acide dithiocarbamique ou par au moins m équivalents de sel d'acide thiolocarbamique ;

20 - une seconde étape (étape b) de déprotection partielle ou totale, des groupements OH protégés, des esters carbamiques obtenus selon l'étape a ;

- une troisième étape (étape c) d'estérification régiosélective d'un groupement OH libre du composé obtenu selon l'étape b, par un chlorure de carbamoyle ($\text{R}_1\text{R}_2\text{NCOCI}$) ou un isocyanate (R_1NCO) pour conduire aux carbamates correspondants, ou encore par un chlorure de thiocarbamoyle ($\text{R}_1\text{R}_2\text{NCSCI}$) ou un isothiocyanate (R_1NCS) pour conduire aux thionocarbamates correspondants ou encore, après activation du groupement OH sous forme d'un groupement Y défini comme précédemment, par un sel d'acide dithiocarbamique ou par un sel d'acide thiolocarbamique pour conduire respectivement aux dithiocarbamates ou thiolocarbamates.

30 Les composés issus de la troisième étape (étape c) peuvent être soumis à une quatrième étape (étape d) de déprotection des groupements OH protégés restants.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que les conditions opératoires de l'étape a, visant à introduire sur le substrat Sub, un groupement carbamique, ou thionocarbamique, ou thiocarbamique, ou dithiocarbamique, ou encore plusieurs groupements thiocarbamiques identiques, ou plusieurs groupements dithiocarbamiques identiques sont choisis en fonction de la nature de Z et Z' des groupements esters et/ou du degré d'hydrogénation de l'atome d'azote et/ou des groupements (R₁ et R₂), et se caractérisent en ce que :

étape a₁: Z = Z' = O ; R₁ et R₂ ≠ H

Les monocarbamates N,N -disubstitués sont obtenus par mise en solution à 10°C de 1 équivalent molaire de Sub-OH dans un mélange toluène-DMSO 5:2 ([Sub-OH] = 2,7 M), en présence de 2 équivalents de KOH finement broyée, puis 1,2 éq de chlorure de carbamoyl (R₁R₂NCOCI) sont additionnés goutte à goutte, en solution dans un solvant organique aromatique choisi par exemple parmi le benzène, le toluène ou le xylène, ou encore un hydrocarbure ou un étheroxyde ou encore un mélange de ces solvants ([R₁R₂NCOCI] = 3,3 M). Quand le taux de conversion est supérieur à 95 % (contrôle CPG), la réaction est arrêtée par addition d'une solution aqueuse de NH₄Cl et l'ester formé extrait par addition d'un solvant organique, comme précédemment défini. La phase organique est décantée, séchée puis évaporée. L'ester est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

étape a₂: Z = O ; Z' = S ; R₁ et R₂ ≠ H

Dans un premier temps, le chlorure de N,N-thiocarbamoyl (R₁R₂NCSCI) est préparé par action de deux équivalents molaires d'amine secondaire en solution dans un solvant organique comme défini précédemment (étape a₁), ([R₁R₂NH] = 8,4 M) sur un équivalent molaire de CSCI₂ à 10°C en solution dans un solvant organique comme défini précédemment ([CSCI₂] = 1,3 M). Après 15 minutes, le chlorhydrate d'ammonium formé est éliminé par filtration. Dans un deuxième temps le filtrat est additionné goutte à goutte à une solution de 0,75 équivalent molaire de Sub-OH en solution dans un mélange solvant organique- DMSO 13:2 ([Sub-OH] = 1,3 M) en présence de 1,2 équivalent molaire de tBuOK. Après 95% d'avancement l'ester formé est extrait et purifié conformément au protocole décrit pour l'étape a₁.

étape a₃: Z = Z' = O ; R₁ = H

Les monocarbamates monohydrogénés sont obtenus par addition de 1,2 équivalent molaire d'isocyanate (R₁NCO) en solution dans le toluène ([RNCO] = 2,3 M) sur 1 équivalent molaire de Sub-OH en solution dans un solvant organique, défini comme précédemment, ([Sub-OH] = 0,5 M) en présence de 1,2 à 2 équivalents

molaires d'une base azotée choisie parmi les amines tertiaires ou encore les amines aromatiques. La température du milieu réactionnel est déterminée en fonction de la température d'ébullition la plus faible des réactifs ou solvants utilisés. Après 95 % d'avancement, l'isocyanate résiduel et le solvant sont évaporés sous pression réduite. L'ester est isolé après chromatographie sur gel de silice.

étape a₄: $Z = O$; $Z' = S$; $R_1 = H$

Les monothionocarbamates monohydrogénés sont obtenus selon la méthode décrite pour l'étape a₃, en substituant l'isocyanate R_1NCO (1,2 éq.) par l'isothiocyanate R_1NCS (2 éq.) ($[SubOH] = 1,92 M$).

10 étape a₅: $Z = Z' = S$; R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

Les monodithiocarbamates sont préparés selon les conditions du Brevet n° Fr92 09 710.

étape a₆: $m = 2$; $Z = Z' = S$; R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

Les bis-dithiocarbamates symétriques sont obtenus par action de 3 à 4 équivalents molaires de sel dithiocarbamique sur un équivalent molaire de substrat diactivé ($SubY_1Y_2$) autre qu'en position anomérique, dans un solvant cétonique choisi par exemple parmi l'acétone, la méthylisobutylcétone, la butanone ou un solvant organique comme défini précédemment ou un solvant polaire aprotique choisi par exemple parmi HMPA, DMSO, DMF ou encore dans un mélange de ces solvants ($[SubY_1Y_2] = 0,5 M$). Quand l'avancement de la réaction est maximal, le milieu réactionnel est filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par un solvant chloré et lavé à l'eau. La phase organique est séchée, évaporée et le diester isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice.

étape a₇: $Z = Z' = O$, R_1 et $R_2 \neq H$

25 Les monocarbamates monohydrogénés obtenus selon une quelconque des étapes a₃ et a₄ peuvent être convertis en monocarbamates *N,N*-disubstitués par substitution du proton de l'atome d'azote dans les conditions suivantes : dans un ballon on introduit successivement 1 équivalent molaire de $SupOCONHt$, 2 équivalent molaire de NaOH finement broyée, dans le dioxane ($[SupOCONHt] = 0,3 M$). Sous agitation magnétique, on ajoute lentement 1,2 équivalent molaire de IMe. 30 La réaction est arrêtée après 24 heures par addition d'une solution aqueuse de NH_4Cl . La phase aqueuse est reprise par addition de solvant organique, comme défini précédemment et les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées sur Na_2SO_4 anhydre puis évaporées. Le brut est chromatographié sur colonne de gel de 35 silice

étape a8: $Z = S$, $Z' = O$, R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

Dans un premier temps le sel de l'acide thiolocarbamique est obtenu par action de COS gazeux sur un équivalent molaire d'amine ($[R_1R_2NH] = 0,8 M$) et un équivalent de base en solution dans un solvant organique défini comme précédemment. Dans un deuxième temps, après obtention d'un milieu homogène, on additionne 0,6 équivalent molaire de substrat activé Sub-Y comme défini précédemment. Après avancement maximal de la réaction, le thiolocarbamate est extrait par addition de solvant organique, comme défini précédemment, et d'eau, puis la phase organique est séchée et évaporée. Le thiolocarbamate est isolé après chromatographie sur colonne de gel de silice.

étape a9: $m = 2$, $Z = S$, $Z' = O$

Les bis-thiolocarbamates symétriques sont obtenus selon les conditions de l'étape a8 en substituant les 0,6 équivalent de Sub-Y par 0,3 équivalent de substrat diactivé Sub-Y₁, Y₂.

3. Procédé selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que les conditions opératoires de la deuxième étape (étape b) de déprotection partielle ou totale des groupements OH protégés des composés synthétisés selon une quelconque des étapes a₁, a₂, a₃, a₄, a₅, a₆, a₇, a₈, a₉ est conduite dans un solvant hydroxylé en présence d'un catalyseur acide. Le solvant hydroxylé peut être l'eau ou un alcanol choisi de préférence par exemple parmi éthanol ou méthanol ou encore le mélange eau-alcanol ou eau-dioxane. Le catalyseur acide peut être un acide carboxylique comme par exemple l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique ou encore un acide minéral comme par exemple HCl ou H₂SO₄ ou encore des résines acides. Lorsque la déacétalisation est effectuée par catalyse homogène d'un acide organique ou minéral, les produits sont isolés après neutralisation par une base choisie par exemple parmi Ca(OH)₂, KOH, NaOH, un carbonate ou un hydrogénocarbonate alcalin ou alcalino-terreux ou encore par passage sur résine basique, filtration, évaporation du solvant et purification du produit. Lorsque la déprotection est réalisée en présence de résine acide en fin de réaction on procède à la séparation des résines par filtration, évaporation du solvant et purification du produit.

4. Procédé selon les revendication 1 à 3 caractérisé en ce que les conditions opératoires de la troisième (étape c) d'introduction d'un ou de plusieurs groupements carbamoyles, monohydrogéné ou non, et/ou thionocarbamoyles, monohydrogéné ou non, et/ou thiolocarbamoyles, et/ou dithiocarbamoyles, sont choisis en fonction de la nature de Z et de Z' des groupements esters et/ou du degré d'hydrogénation de l'atome d'azote et /ou des groupements R₁ et R₂ et se caractérisent en ce que :

étape c1: $Z = Z' = O$, $R_1, R_2 \neq H$

L'introduction d'un groupement carbamique *N,N*-disubstitué est obtenu régiosélectivement sur le OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a5, a6, a8 ou a9 ou encore selon l'étape b dans les conditions de l'étape a1
5 mais en travaillant à 0°C, en absence de DMSO, avec ([substrat de départ] = 0,3 M) et un équivalent de chlorure de carbamoyle dans un solvant organique aromatique comme défini à l'étape a1 ([R_1R_2NCOCl] = 1,6 M).

étape c2: $Z = O$, $Z' = S$, $R_1, R_2 \neq H$.

L'introduction d'un groupement carbamique *N,N*-disubstitué est obtenu
10 régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a5, a6, a8 ou a9 ou encore selon l'étape b dans les conditions de l'étape a2 mais en travaillant à 0°C en absence de DMSO avec ([substrat de départ] = 0,7 M).

étape c3: $Z = Z' = O$, $R_1 = H$

L'introduction d'un groupement carbamique *N*-substitué est obtenu
15 régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a5, a6, a8 ou a9 ou encore selon l'étape b dans les conditions de l'étape a3 mais en travaillant à 40°C dans la pyridine ([Substrat de départ] = 0,3 M) avec deux équivalents d'isocyanate (RNCO).

20 étape c4: $Z = O$, $Z' = S$, $R_1 = H$

L'introduction d'un groupement carbamique *N*-substitué est obtenu régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a5, a6, a8 ou a9 ou encore selon l'étape b dans les conditions de l'étape a4 mais en travaillant à 50°C dans la pyridine ([Substrat de départ] = 1,26
25 M) avec deux équivalents d'isocyanate (RNCS).

étape c5: $Z = Z' = S$, R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

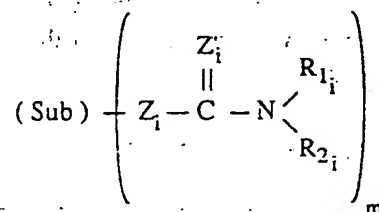
L'introduction d'un groupement dithiocarbamique régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a5, a6, a8, a9 ou b est réalisée dans les conditions de l'étape a5 après activation
30 régiosélective du groupement hydroxylé sous forme de groupement Y, comme précédemment défini. L'activation est réalisée selon les conditions connues de la littérature dépendant de la nature de Y.

étape c6: $Z = S$, $Z' = O$, R_1 et $R_2 \neq H$ ou $R_1 = H$

L'introduction d'un groupement thiocarbamique régiosélectivement sur le groupement OH primaire du composé obtenu selon l'une quelconque des étapes a5, a6, a8, a9 ou b est réalisée dans les conditions de l'étape a8 après activation régiosélective du groupement hydroxylé sous forme de groupement Y, comme précédemment défini. L'activation est réalisée selon les conditions connues de la littérature dépendant de la nature de Y.

- 5 Procédé selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que les composés issus d'une quelconque des étapes c1, c2, c3, c4, c5, c6 peuvent être soumis à une quatrième étape d de déprotection des groupements OH restants, dans les conditions de l'étape b.

6. Polyesters carbamiques, soufrés ou non, de formule générale :



- dans laquelle, m représente le nombre de groupements carbamiques greffés, différents ou non, i un indice variant de 1 à m, Z et Z' un atome d'oxygène ou de soufre, R₁ et R₂ représentent des radicaux identiques ou différents, saturés ou non, ramifiés ou non, cycliques ou non, avec des groupements carbonés ou non, des hétéroatomes, ou encore formant avec l'atome d'azote un cycle saturé ou non comportant ou non des hétéroatomes. R₁ et R₂ peuvent être également un atome d'hydrogène. Le précurseur de Sub peut être un composé polyhydroxylé cyclique ou non, protégé partiellement ou non par acétalisation, ou encore permettant l'activation régiosélective de un ou plusieurs groupements OH, non anomériques, sous forme de groupements activateurs Y. Y peut être choisi par exemple parmi les halogénures comme par exemple chlorure, bromure, iodure ou les sulfonates comme par exemple mésylate, tosylate, brosylate, nosylate, triflate, imidazolesulfonate ou encore les groupements anhydro, episulfure, sulfite ou sulfato. Sont exclus les dérivés polyfonctionnalisés portant un groupement carbamique, soufré ou non, sur le site anomérique de Sub.

7. Le 1,3-di-S-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)-1,3-di-désoxy-DL-glycérol.

8. Le 1,3-di-S-(morpho-4-ylthiocarbamoyl)-1,3-di-désoxy-DL-glycérol.

9. Le 1,3-di-S-(pipéridylthiocarbamoyl)-1,3-di-désoxy-DL-glycérol.

10. Le 3,6-di-S-(N,N-diéthylthiocarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène-3,6-di-désoxy-α-

D-glucofuranose et le 3,6-di-S-(*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-3,6-di-désoxy-D-glucopyranose.

11. Le 3,6-di-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et le 3,6-di-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-D-glucopyranose.

5 12. Le 3-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-6-O-(*N*-éthylcarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et le 3-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-6-O-(*N*-éthylcarbamoyl)-D-glucopyranose.

13. Le 3-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-6-S-(*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène-6-désoxy- α -D-glucofuranose et le 3-O-(*N,N*-diéthylcarbamoyl)-6-S-
10 (*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-6-désoxy-D-glucopyranose.

14 Le 6-S-(*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-3-O-(*N,N*-diéthylthionocarbamoyl)-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose et 6-S-(*N,N*-diéthylthiocarbamoyl)-3-O-(*N,N*-diéthylthionocarbamoyl)-6-désoxy-D-glucopyranose.

15 15. Fongicides comprenant les esters selon l'une quelconque des revendications 6 à 14.

16. Insecticides comprenant les esters selon l'une quelconque des revendications 6 à 14.

17. Médicaments comprenant les esters selon l'une quelconque des revendications 6 à 14.

20